



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207615
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 18 05 78

(21) (PV 6223-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 05 77
(799392) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 02 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(72)

Autor vynálezu

WELCH WILLARD McKOWAN, MYSTIC, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinových derivátů

1

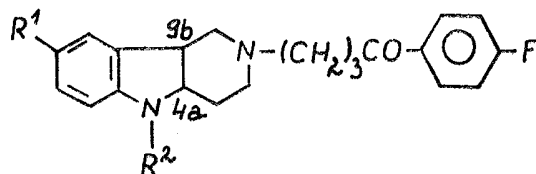
Vynález se týká způsobu výroby určitých 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinových derivátů, které jsou užitečné jako výchozí látky pro přípravu trankvilizačně účinných trans-2-subst.-5-aryl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolových derivátů.

Po zavedení reserpinu a chlorpromazinu do medicíny v oblasti psychoterapie v začátcích padesátých let bylo věnováno velké úsilí hledání a vývoji dalších trankvilizačních činidel s lepšími biologickými vlastnostmi. Některými z těchto činidel jsou γ -karbolinové deriváty známé v oboru rovněž jako deriváty pyrido[4,3-b]indolu.

V americkém patentovém spisu č. 3 687 961 je popsán 8-fluor-2-[3-(4-fluorfenylanilino)-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin jako užitečné trankvilizační činidlo pro teplokrevné živočichy. V americkém patentovém spisu č. 3 755 584 jsou popsány strukturně příbuzné sloučeniny s atomem fluoru v poloze 6 nebo 8 a s charakteristickým p-substituovaným fenylalkylovým zbytkem v poloze 2, u nichž byla zjištěna obdobná účinnost.

V americkém patentovém spisu č. 3 983 239 jsou popsány hexahydro- γ -karboliny obecného vzorce

2



ve kterém

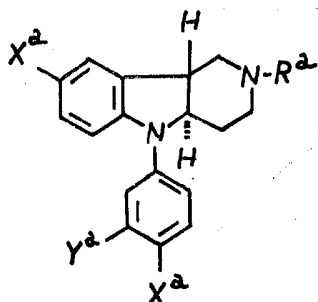
R¹ znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, a

R² představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu.

V této práci nejsou zmínky o vzájemném stereochemickém uspořádání vodíkových atomů v polohách 4a a 9b, bylo však možno očekávat, že jejich vzájemné uspořádání bude cis vzhledem ke vzniku hexahydro- γ -karbolinového jádra z výchozího 1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu katalytickou hydrogenací v přítomnosti platiny, což je známá metoda zavádění vodíkových atomů v cis-konfiguraci na dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy. Sloučeniny chráněné tímto patentem jsou neuroleptickými činidly, o nichž je uvedeno, že jsou užitečné k léčbě schizofrenie.

V americkém patentním spisu č. 3 991 199 jsou popsány hexahydropyrimido[4,3-b]indoly, užitečné jako analgetika a sedativa; z nichž některé jsou zajímavé jako trankvi-

lizační činidla, některá jako svalově relaxační činidla a četné z nich vykazují hypotenzivní účinnost. Zmíněnými látkami jsou sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

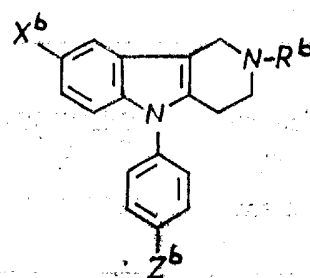
Vodíkové atomy navázané na atomech uhlíku v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, a kde v případě, že Y^a znamená atom vodíku, představuje X^a atom vodíku, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, terc.butylovou skupinu nebo methoxyskupinu a v případě, že Y^a znamená trifluormethylovou skupinu, představuje X^a atom vodíku, a R^a znamená atom vodíku, 3-chlor-2-butenylovou skupinu, 2-bromallylovou skupinu, benzylovou skupinu, benzylovou skupinu substituovanou v kruhu methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo atomem chloru, fenethylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, substituovanou v kruhu atomem chloru, atomem bromu nebo methoxyskupinou, furfurylovou skupinu, 2-thenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, cinnamylovou skupinu, cinnamylovou skupinu substituovanou v kruhu atomem chloru, atomem bromu nebo methoxyskupinou, 3-fenyl-2-propinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, (methylcyklopropyl)methylovou skupinu, (cis-2,3-dimethylcyklopropyl)methylovou skupinu, cykloalkenylmethylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, cykloalkadienylmethylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, (2,3-dimethylcykloprop-2-en-1-yl)methylovou skupinu, exo-7-norkarylmethylovou skupinu, (cis-1,6-dimetylen-3-norkaren-7-yl)methylovou skupinu, (4-methylbicyklo[2,2,2]okt-1-yl)methylovou skupinu, (4-methylbicyklo[2,2,2]okt-2-en-1-yl)methylovou skupinu, (bicyklo[2,2,2]hept-2-yl)methylovou skupinu, (bicyklo[2,2,2]hept-2-en-5-yl)methylovou skupinu, 1-adamantylmethylovou skupinu nebo 2-adamantylmethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

V poslední době vydaný belgický patentový spis č. 845 368 (Derwent č. 00043Y) popisuje 5-fenyl-hexahydro- β -karboliny, popřípadě substituované v polohách 2 a 4 methylovou nebo ethylovou skupinou a v po-

loze 3 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou nebo propargylovou skupinou. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antidepresiva.

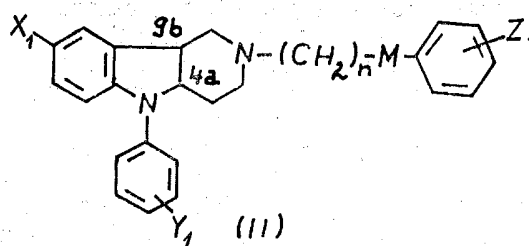
DOS č. 2 631 836 (Derwent č. 09738Y) z poslední doby popisuje strukturně příbuzné oktahydropyridol[4',3':2,3]indolo[1,7-ab]-[1]benzazepiny, které je možno znázornit shora uvedeným obecným vzorcem, v němž Y^a znamená ethylenický můstek mezi dvěma benzenovými kruhy, X^a představuje atom vodíku a R^a znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$. O těchto látkách se uvádí, že jsou užitečné jako analgetika a trankvilizační činidla.

V americkém patentovém spisu č. 4 001 263 jsou popsány trankvilizačně účinné 5-aryl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karboliny obecného vzorce



ve kterém X^b a Z^b znamenají atom vodíku nebo fluoru a R^b má stejný význam jako shora uvedený symbol R v obecném vzorci I.

Jak již bylo řečeno výše, týká se vynález způsobu výroby výchozích látek používaných pro přípravu cenných trankvilizačních činidel, jimiž jsou enantiomerní a racemické sloučeniny obecného vzorce II



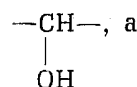
ve kterém vodíkové atomy navázané na uhlících v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, každý ze symbolů X_1 a Y_1 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo fluoru,

n má hodnotu 3 nebo 4,

M představuje skupinu



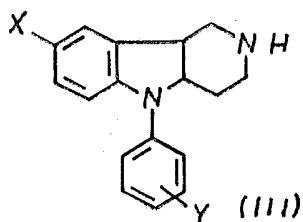
nebo



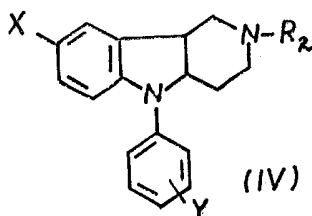
Z_1 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo methoxyskupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Příprava a použití těchto trankvilizačních činidel je popsána v našich souvisejících československých patentových spisech číslo 207 612 — 207 613.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinových derivátů obecného vzorce III



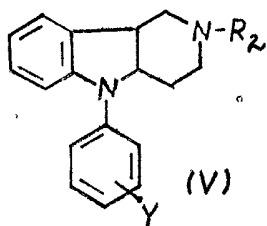
ve kterém X a Y znamenají atomy vodíku, vyznačující se tím, že se 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinový derivát obecného vzorce IV



ve kterém X a Y znamenají atom vodíku a R₂ představuje benzylovou skupinu, podrobí redukci.

Redukce podle vynálezu se účelně provádí katalytickou debenzylací v přítomnosti paládía na uhlí jako katalyzátoru. Reakce se obvykle provádí za použití hydrochloridu sloučeniny vzorce IV při teplotě zhruba od 50 do 100 °C, s výhodou od 60 do 75 °C, za tlaku vodíku cca 0,14 až 0,7 MPa, v přítomnosti inertního rozpouštědla, například methanolu, ethanolu, isopropanolu, ethylacetátu nebo jejich směsí s vodou. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a produkt vzorce III se vysráží přidávkem nerozpouštědla, například ethyletheru, benzenu nebo hexanu. Alternativně je možno volnou bází vzorce III izolovat odpařením filtrátu z debenzylační reakce k suchu, rozdělením zbytku mezi vodný roztok zásady, například hydroxidu sodného a rozpouštědlo jako chloroform nebo ethylether. Volná báze se pak izoluje běžnými metodami.

Výchozí látky obecného vzorce IV je možno získat redukcí tetrahydro- γ -karbolinů obecného vzorce V



jak je detailně popsáno v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 207 614.

2-benzyl-5-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin se připravuje Fischerovou indolovou syntézou za použití N,N-difenylhydrazinu a N-benzyl-4-piperidonu. Výchozí mono- nebo difluorsubstituované tetrahydro- γ -karboliny vzorce V, v němž alespoň jeden ze symbolů X a Y znamená atom fluoru a R₂ představuje benzylovou skupinu, se připravují z odpovídajících sloučenin vzorce V, ve kterém R₂ znamená atom vodíku, reakcí s benzylohalogenidem jako benzylobromidem, přičemž výchozí látky se použijí v ekvimolárních množstvích. Potřebné sloučeniny vzorce V, v němž R₂ znamená atom vodíku, se připravují postupem popsaným v americkém patentovém spisu č. 4 001 263.

Ostatní výchozí látky jsou buď komerčně dostupné, nebo je jejich příprava konkrétně popsána v chemické literatuře, nebo je lze připravit o sobě známými metodami. Tak například fenylhydraziny jsou komerčně dostupné nebo je lze připravit redukcí fenyl-diazoniových solí, jak popsali Wagner a Zook v „Synthetic Organic Chemistry“, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1956 (viz kapitulu 26). 1-substituované 4-piperidony jsou komerčními látkami nebo je lze připravit postupem, který popsali McElvain a Rorig v J. Am. Chem. Soc., 70, 1826 (1948).

Vynález ilustruje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad

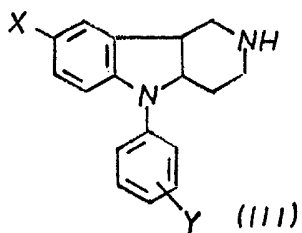
dl-trans-5-fenyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol

Suspenze 4,17 g dl-trans-2-benzyl-5-fenyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochloridu ve 150 ml absolutního ethanolu se 2 hodiny hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa a při teplotě 60 až 70 °C, za použití 1,0 g 10% paládía na uhlí jako katalyzátoru. Katalyzátor se odfiltruje a z filtrátu se přidáním ethyletheru vysráží hydrochlorid žádaného produktu. Výtěžek činí 2,76 g (87 %), teplota tání 235 až 237 °C.

Hydrochlorid se převede na volnou bází roztřepáním mezi ether a zředěný roztok hydroxidu sodného. Etherická vrstva se vysuší síranem sodným a po odpaření se z ní ve výtěžku 97 % získá titulní sloučenina o teplotě tání 74 až 76 °C.

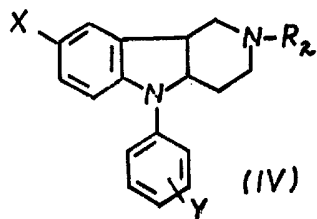
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 4a,9b-trans-hexahydro- γ -karbolinových derivátů obecného vzorce III



ve kterém X a Y znamenají atomy vodíku, vyznačující se tím, že se 4a,9b-trans-hexa-

hydro- γ -karbolinový derivát obecného vzorce IV



ve kterém X a Y znamenají atomy vodíku a R₂ představuje benzylovou skupinu, nechá reagovat s vodíkem v přítomnosti paládía na uhlí jako katalyzátoru.